

審査報告書

平成 16 年 8 月 10 日

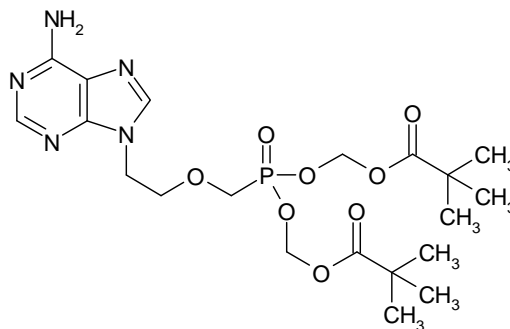
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

1. 申請品目

[販売名]	ヘプセラ錠 10
[一般名]	アデホビルピボキシル
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 24 日 (輸入承認申請)
[申請者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請区分]	新有効成分含有医薬品 1-(1)
[化学構造式]	
分子式	$C_{20}H_{32}N_5O_8P$; 分子量 : 501.47
構造式	



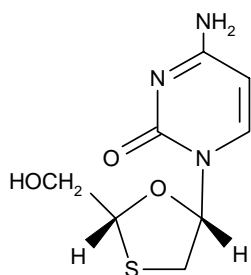
化学名

(日本名) [2-(6-アミノ-9*H*-プリン-9-イル)エトキシメチル]ホスホン酸 ビス(2,2-ジメチルプロパノイルオキシメチル)エステル

(英名) Bis(2,2-dimethylpropanoyloxymethyl) [2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)ethoxymethyl] phosphonate

[特記事項] 優先審査

[販売名] ゼフィックス錠 100
[一般名] ラミブジン
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 24 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請区分] 新効能医薬品 1-(4)
[化学構造式]
分子式 C₈H₁₁N₃O₃S ; 分子量 : 229.26
構造式



化学名
(日本名) (-)-1-[(2*R*, 5*S*)-2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル] シトシン
(英名) (-)-1-[(2*R*, 5*S*)-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl] cytosine
[特記事項] 優先審査
[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 16 年 8 月 10 日作成

[販 売 名] ヘプセラ錠 10
[一 般 名] アデホビルピボキシル
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 24 日 (輸入承認申請)
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[特 記 事 項] 優先審査

[販 売 名] ゼフィックス錠 100
[一 般 名] ラミブジン
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 24 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[特 記 事 項] 優先審査

[審査結果]

ラミブジン投与中に YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変患者 36 例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（多施設共同非盲検非対照試験）において、アデホビルピボキシル 10mg とラミブジン 100mg の 1 日 1 回 16 週間併用経口投与試験において、主要評価項目である DAVG₁₆（血清 B 型肝炎ウイルス DNA 量の投与 16 週間の加重平均値とベースライン値の差）は $-3.02 \pm 0.651 \log_{10} \text{copies/mL}$ （平均値 \pm SD、以下同）であった。引き続き実施された長期投与試験において、第Ⅲ相試験からの計 48 週間投与時における DAVG₄₈ は $-3.84 \pm 0.886 \log_{10} \text{copies/mL}$ であり、抗ウイルス効果の持続が確認された。

安全性について、第Ⅲ相試験では有害事象は 36 例中 28 例（77.8%）に 103 件認められ、高頻度に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、頭痛、 β -D-N-アセチルグルコサミニダーゼ増加、下痢 NOS 及び倦怠感であり、いずれも軽度又は中等度であった。先行した海外の試験においてアデホビルピボキシル 30mg を 20 週間以上投与したときに腎機能障害の発現が認められているが、10mg の投与では、肝移植施行例及び肝移植待機例を対象とした海外試験を除き、国内外の試験において臨床的に問題となるクレアチニンの上昇は認められていない。

医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の承認条件を付したうえで、下記の効能・効果及び用法・用量について本品目を承認して差し支えないと判断した。

[販 売 名] ヘプセラ錠 10
【効能・効果】 ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善
 B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変
【用法・用量】 通常、成人にはアデホビルピボキシルとして、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与し、ラミブジン 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与にて併用する。

【承認条件】 ラミブジン投与中のウイルス増殖による肝機能の悪化例に対する国内市販後調査及び海外情報から、本剤又はラミブジン投与中止後の安全性を確認し、ラミブジンとの併用療法とラミブジンを中止し本薬単独療法としたときの有効性及び安全性を比較検討する試験の実施を考慮すること。

[販 売 名] ゼフィックス錠 100

【効能・効果】 1) 本剤単独投与の場合：
B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善
2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：
本剤投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された、以下の疾患におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善
B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変

(下線部、追加)

【用法・用量】 1) 本剤単独投与の場合：
通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。
2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：
通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回、アデホビルピボキシルとして 1 回 10mg を 1 日 1 回、それぞれ経口投与する。

(下線部、追加)

審査報告（1）

平成 16 年 7 月 16 日

I. 申請品目

[販売名] ヘプセラ錠 10
[一般名] アデホビルピボキシル
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 24 日（輸入承認申請）
[剤型・含量] 1 錠 150mg 中にアデホビルピボキシル 10.0mg を含む経口投与製剤
[申請時効能・効果] ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変におけるラミブジンとの併用によるウイルスマーカー及び肝機能の改善
[申請時用法・用量] 通常、成人にはアデホビルピボキシルとして、1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与し、ラミブジン 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与にて併用する。
[特記事項] 優先審査

[販売名] ゼフィックス錠 100
[一般名] ラミブジン
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 2 月 24 日（輸入承認事項一部変更承認申請）
[申請時効能・効果] 1) 本剤単独投与の場合：
B 型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎におけるウイルスマーカー、肝機能及び肝組織像の改善
2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：
ラミブジン投与中に B 型肝炎ウイルスの持続的な再増殖を伴う肝機能の異常が確認された B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変におけるウイルスマーカー及び肝機能の改善

(下線部、追加)

[申請時用法・用量] 1) 本剤単独投与の場合：
通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。
2) アデホビルピボキシルとの併用の場合：
通常、成人にはラミブジンとして 1 回 100mg を 1 日 1 回、アデホビルピボキシルとして 1 回 10mg を 1 日 1 回、それぞれ経口投与する。

(下線部、追加)

[特記事項] 優先審査

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

アデホビルは、アデニンの誘導体であり、ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤として抗ウイルス活性を示す。アデホビルピボキシル（以下、本薬またはADV）は、アデホビルのバイオアベイラビリティを上げるためにピボキシル基が導入されたプロドラッグである。

B型肝炎ウイルス（HBV）に対する抗ウイルス薬としては、本邦では2000年9月にラミブジン（ゼフィックス®）が承認されているが、ラミブジンを長期間投与することにより、ラミブジンに抵抗性を示す変異ウイルス（以下、YMDD変異ウイルス）が出現することが明らかとなってきた。YMDD変異ウイルスの出現率はラミブジンの投与期間に応じ経時的に増加し、本邦においては投与1年目に19.7%、2年目に32.2%、3年目では43.8%、5年目では62.5%の患者で出現し、3年間の投与例におけるYMDD変異ウイルス出現症例のうち、約16%の患者で肝炎が再燃することが報告されている。YMDD変異ウイルスの出現症例において全症例が肝機能悪化を認めるわけではなく、ラミブジンの投与継続による肝機能の改善例も報告されているものの、肝機能の急性増悪が認められた症例が報告されていることなどから、YMDD変異ウイルスに対しても効果を示す新しい治療薬の開発が望まれている。

本申請では、B型慢性肝炎及びB型肝硬変患者において、ラミブジン投与中にHBV（YMDD変異ウイルス）が持続的に再増殖する場合のレスキューとしての位置付けで、本薬とラミブジンとの併用投与についての承認申請がなされたものである。

本薬は、欧米ではGilead Sciences社により開発が行われ、B型慢性肝炎の適応について2002年9月に米国、2003年3月に欧州で承認され、この他、カナダ、オーストラリアでも承認されている。また、その他の地域（主にアジアを中心とした地域、南米、アフリカなど）においてはGlaxoSmithKline社により開発が行われており、アジア地域では2003年6月にシンガポール、同年7月に香港で「B型慢性肝炎」の適応について承認されている。

なお、米国では当初、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症治療薬としても開発されていたが、臨床推奨用量とされた120mg/日の長期投与（32週目以降）により重篤な近位尿細管障害が生じ、その腎障害に対する懸念から推奨用量は60mg/日に変更されたものの、1999年に米国FDAのAdvisory Committeeにおいてリスクを上回るベネフィットがないと判断されたため、HIV感染症治療薬としての開発は断念されている。

2. 品質に関する資料

(1) 原薬について

本薬は、アデニンの誘導体アデホビルのホスホン酸基をエステル化し、親脂質性/膜透過性を高めることにより経口吸収率を向上させたプロドラッグである。

本薬はジクロロメタン及び*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすい。水に対する溶解度は、pH2.0ではやや溶けにくく、pH3.6及びpH7.2では極めて溶けにくい。吸湿性については25°Cでは相対湿度（RH）75%以上で吸湿性を示し、吸湿により

が認められた。解離定数（pKa）は3.7であり、室温における分配係数（1-オクタノール/pH7リン酸緩衝液）は1.91であった。結晶形については種類確認されており、

から結晶化させたときにはのが、のから結晶化させたときにはが得られている。なお、原薬は無水物である。

原薬はフランスのPPG-Sipsy社及びカナダのRaylo Chemicals社において製造される。工程はつのステップで構成され、の工程が重要工程とされ、工程で得られる中間体が重要

中間体とされ、各工程における管理項目が設定されている。

本薬の構造は元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル(UV)、赤外吸収スペクトル(IR)、¹H-、¹³C-及び³¹P-核磁気共鳴スペクトル並びにX線結晶構造解析により確認されている。本薬は、
の 及び 及び 、並びに の ℃/ % RH の条件下
で分解が認められ、主な分解物は の (類縁物質 4 *、類縁物質 1 *) 及び類縁
物質 3 *であった。

原薬の規格及び試験方法として、申請時には性状、確認試験 (IR)、純度試験 (重金属、類縁物質、有機揮発性不純物)、水分、含量及び が設定されている。 は、錠剤の含量均一性と原薬の との間に相関関係が認められていることから設定されている。

原薬の安定性について、長期保存試験 (二重のポリエチレン袋に入れたものを高密度ポリエチレン (HDPE) 製ドラムに入れ密閉したもの、5℃、36 カ月)、加速試験 (同包装品、25℃/60%RH、6 カ月)、苛酷試験 (温度 (同包装、30℃/60%RH、6 カ月)、湿度 (同包装にてドラム開封、25℃/60%RH、6 カ月及び 30℃/60%RH、6 カ月)、光 (ポリエチレン袋入り、総照度 120 万 lux・h 以上)、光 (ペトリ皿、総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上) が実施されている。

長期保存試験において 36 カ月までの保存で含量のわずかな低下と類縁物質 (類縁物質 9 *及び類縁物質 10*) のわずかな増加が認められているが、そのほかの項目では変化は認められなかった。加速試験では経時的に含量の低下と類縁物質の増加 (類縁物質 4 *、類縁物質 9 *及び類縁物質 10*) が認められた。苛酷試験 (温度及び湿度) では、性状の変化、含量の著しい低下及び類縁物質 (類縁物質 4 *、類縁物質 9 *及び類縁物質 10*) の著しい増加が認められた。光照射に対しては安定であった。

以上より申請者は、原薬は気密容器中、5℃で保存するとき少なくとも 3 年間は安定であると考えられるものの、℃でもわずかに分解が生じること及び室温下での取り扱いの可能性を考慮して、リテスト期間を 年間と設定したと説明している。機構は貯法及び有効期間を妥当と判断した。

現在、原薬の規格及び試験法の細部について照会中である。

(2) 製剤について

製剤は 10mg 錠のみが申請されている。原薬に 、 、 を添加して
により製造される白色の素錠である。国内の臨床試験及び海外の第Ⅲ相試験に使用した製剤と市販予定製剤は同一処方である。

製剤の無包装品を 25℃/60%RH 及び 40℃/75%RH に暴露したところ、温度及び湿度に対して不安定であったことから、市販包装形態は、防湿性を高めることを目的としてアルミニウムラミネートフィルムによるインダクションシールを施した HDPE 製ボトル容器に製剤に対する重量比 のシリカゲルを同封したものとなっている。

製剤はカナダの Patheon 社で製造される。製造工程は 工程より構成され、 工程が重要工程とされ管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、申請時には性状、確認試験 (UV)、純度試験 (類縁物質)、水分、含量均一性試験、溶出試験及び含量が設定されている。製剤において認められた不純物はすべて原薬由来であり、製剤製造工程及び配合剤との相互作用に由来する分解物等は認められな

った。

製剤の安定性について、長期保存試験（シリカゲル封入 HDPE ボトル、25°C/60%RH、36 カ月）、中間試験（同包装品、30°C/70%RH、24 カ月）、加速試験（同包装品、40°C/75%RH、6 カ月）、苛酷試験（湿度（ペトリ皿、25°C/60%RH、6 週間）、温度及び湿度（ペトリ皿、40°C/75%RH、2 週間）、光（ペトリ皿、総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上）が実施されている。

長期保存試験について 24 カ月までの成績が提出されており、24 カ月時点で %～4.2%の含量の低下が認められ、類縁物質（類縁物質 4*、類縁物質 5a*、類縁物質 7*、類縁物質 9*及び類縁物質 10*）の増加が認められている。中間的試験では 24 カ月で %～6.1%、加速試験では 6 カ月で %～7.3%の含量低下が認められ、主な分解物は類縁物質 4*であった。また、苛酷試験では、湿度条件下で 6 週間に 2.1%、温度・湿度条件下では 2 週間に 6.6%の含量低下が認められ、類縁物質 4*の増加が認められた。また、光に対しては安定であった。

以上より、申請者は製剤の有効期間を、室温で保存するとき 2 年間と設定している。

機構は、製剤の包装形態として 30 錠入りのボトル包装しか用意されていないが、製剤の無包装品を 40°C/75%RH で保存したとき含量が 1 週間で 3.6%、2 週間で 6.6%低下することから、薬局で製剤を分包して患者に渡した後の品質保持に問題が発生する可能性があると考え、申請者に分包時の品質保持について説明するよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

無包装品について 25°C/60%RH 条件下での 6 週間の安定性を確認していることから、製造後 1 年間経過した製剤を 2 週間処方する程度であれば品質には影響はないと考えていたが、分包品に対する安定性予測としては不十分と考えられたことから、実態に即した安定性試験を実施し、その結果を基に適切な保管・管理方法を病院薬剤部や調剤薬局に対して提供できるように計画している。また、製剤が比較的不安定であることについては十分な情報伝達を行い、市販後の使用状況から更なる情報提供が必要と判断される場合には、患者向けの案内などの対応を検討する。

機構は、製剤の性質を考慮すれば、本来防湿の個包装にすべきであったと考える。製剤の有効期間及び分包時の品質保持については、分包時の安定性試験結果をみて判断したいと考える。

そのほか、現在製剤の規格及び試験法の細部について照会中である。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

1) 効力を裏付ける試験

① 抗ウイルス活性

申請者は、以下の試験結果から、アデホビルが HBV、HBV と同じヘパドナウイルス科に属するアヒル B 型肝炎ウイルス（DHBV）及びウッドチャック肝炎ウイルス（WHV）に対して抗ウイルス活性を有することを説明した。

HBV 遺伝子をトランスフェクトした HepG2 細胞において、アデホビルは HBV の複製を抑制し（IC₅₀ 値：0.22～0.790 μmol/L）、プロドラッグである ADV の IC₅₀ 値（0.097 μmol/L）はアデホビルより低値であった。

DHBV 感染アヒル肝細胞において、アデホビルは培養液中の DHBV-DNA 量を減少させた（IC₅₀ 値：0.14μmol/L）。また、1 μmol/L 以上の濃度で DHBV 感染アヒル胎児肝細胞内の DHBV 閉環

2本鎖 DNA (CCC DNA) 量を低下させ、総 DHBV-DNA 量に対しては 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で低下させた。ラミブジンも同様に CCC DNA 量及び総 DNA 量を低下させた。さらに、アデホビル及びラミブジンは培養液中に遊離する DHBV-DNA 量も低下させた (IC_{50} 値 : 0.01 及び 0.1 $\mu\text{mol/L}$)。また、アデホビルは 1 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、WHV 感染ウッドチャック肝細胞内及び培養液中の WHV-DNA 量を低下させたが (24 日目では 96%以上減少)、CCC DNA 量に対する影響は認められなかった。

② ラミブジンとの併用効果

アデホビル及びラミブジンは単独で、先天的 DHBV 感染アヒル肝細胞内の DHBV-DNA 量を低下させた (IC_{50} 値 : 0.12 及び 0.20 $\mu\text{mol/L}$)。さらに、アデホビルとラミブジンの併用により、配合比が 4:1、1:4 及び 1:9 の場合には相乗的に、1:1 の場合には相加的に抗ウイルス活性が増大したことから、アデホビルとラミブジンとの併用効果が示唆された。

③ 細胞毒性

HBV 遺伝子をトランスフェクトした HepG2 2.2.15 細胞及び HB611 細胞において、アデホビルの HBV に対する抗ウイルス活性の IC_{50} 値は 0.7~1.2 $\mu\text{mol/L}$ 、細胞毒性の指標である CC_{50} 値がヒト肝臓株化細胞で 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、HBV に対する抗ウイルス活性と細胞毒性の比 (therapeutic index) は 83 倍以上であった。さらに、DHBV に対するアデホビルの抗ウイルス活性の IC_{50} 値は 0.01~0.2 $\mu\text{mol/L}$ であり、therapeutic index は 200 倍以上であった。また、アデホビルは 30 $\mu\text{mol/L}$ (8.2 $\mu\text{g/mL}$: 臨床用量での C_{max} 0.0245 $\mu\text{g/mL}$ の約 330 倍の濃度) まで DNA ポリメラーゼ γ が関与するミトコンドリア DNA 合成に影響を与えなかったことから、アデホビルが臨床用量でヒト DNA ポリメラーゼ阻害作用を介してヒト DNA の合成に影響を及ぼす可能性は低いとされた。

④ 変異 HBV に対する活性

ラミブジンに対して感受性が低下している YMDD 変異 (M552I、M552V 及び L528M/M552V) をもつ HBV DNA ポリメラーゼに対して、アデホビルニリン酸は野生型の K_i 値 (0.10 $\mu\text{mol/L}$) とほぼ同じ値 (0.079~0.22 $\mu\text{mol/L}$) で阻害活性を示した。さらに、YMDD 変異ウイルス感染 HuH-7 細胞及び HepG2 細胞において、アデホビルは YMDD 変異 HBV に対して野生株と同程度の抗ウイルス活性を示した (変異型 IC_{50} 値/野生型 IC_{50} 値 : 0.2~8.4)。これらの結果から、ラミブジンの長期治療により高頻度に出現するとされる YMDD 変異 HBV に対して、アデホビルは抗ウイルス活性を有する可能性が示唆された。

また、T476N 及び W501Q の変異 DNA ポリメラーゼを持つ HBV に対して、アデホビルは抗ウイルス活性を示した (IC_{50} 値 : 0.08 及び 0.10 $\mu\text{mol/L}$)。一方、野生株に対する IC_{50} 値は 0.24 $\mu\text{mol/L}$ であり、アデホビルの変異ウイルスに対する感受性は野生株と同程度であるとされた。

⑤ *In vivo* での抗ウイルス活性

HBV-DNA 発現トランスジェニックマウスに ADV を 1 日 1 回 10 日間経口投与したところ、血清中 (0.1mg/kg/日以上) 及び肝臓中 (1.0mg/kg/日以上) の HBV-DNA 量をプラセボ投与群に比べて有意に低下させた。1.0mg/kg/日投与時の C_{max} 及び AUC は、マウスに ADV10~100mg/kg/

日を反復投与した時の成績から、それぞれ $0.03\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $0.264\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と推察され、これらの値は日本人の健康成人男性に 10mg を 5 日間反復投与した時の C_{max} $0.0245\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び AUC_{0-24} $0.2493\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ に近かった。

DHBV 感染アヒルにアデホビル $30\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 及びラミブジン $100\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を感染 1 日前と感染日に投与し、その後 20 日間アデホビル $15\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 及びラミブジン $50\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を腹腔内投与したところ、血清中の DHBV 増殖は抑制され、投与終了後には血清中ウイルス量は一過性に増加した。肝臓中の CCC DNA 量及び総 DHBV-DNA 量は両薬剤の投与終了時には低下したものの、3 週間の回復期間後には、対照群とほぼ同程度まで増加した。また、WHV 感染ウッドチャックに ADV の 5 あるいは $15\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 12 週間経口投与した時、投与開始 2~12 週間後まで血清中 WHV-DNA 量を低下させたが、投与終了後 6 週間の回復期間後には、対照群のレベルにまで増加した。

2) 作用機序

プロドラッグである ADV が経口投与されると小腸のエステラーゼによりアデホビルに代謝され、細胞内に取り込まれた後、主にアデニル酸キナーゼによってリン酸化されアデホビルニリン酸になるとされている（薬物動態に関する資料の項を参照）。

アデホビルニリン酸はリコンビナント HBV DNA ポリメラーゼを阻害した (K_i 値 : $0.10\mu\text{mol}/\text{L}$)。ヒト DNA ポリメラーゼ (α 、 β あるいは γ) 阻害に対する K_i 値 (1.18 、 70.4 あるいは $0.97\mu\text{mol}/\text{L}$) は、リコンビナント HBV DNA ポリメラーゼ阻害に対する K_i 値の約 10 倍 (ヒト DNA ポリメラーゼ α 及び γ) あるいは約 700 倍 (ヒト DNA ポリメラーゼ β) であった。また、アデホビルニリン酸はヒト DNA ポリメラーゼ α 、 β 及び γ により DNA に取り込まれ (K_m 値 : 2.71 、 121 及び $0.46\mu\text{mol}/\text{L}$)、取り込み活性の程度は天然基質である dATP の $1.1\sim 6.0\%$ (V_{max}/K_m 比) であった。以上から、アデホビルニリン酸は、HBV DNA ポリメラーゼ阻害作用及び基質として DNA に取り込まれることによる DNA 鎖遮断作用により、HBV-DNA の複製を阻害することが示唆された。

3) 副次的薬理試験

HIV-1 感染 MT-2 細胞において、アデホビルは HIV の複製を抑制した (IC_{50} 値 : $16\mu\text{mol}/\text{L}$)。また、アデホビルは Epstein-Barr ウイルスに対して抗ウイルス活性を示し (IC_{50} 値 : $1.1\mu\text{mol}/\text{L}$ ($0.3\mu\text{g}/\text{mL}$))、その他のヘルペスウイルス (herpes simplex virus HSV-1、HSV-2、human herpes virus HHV-6、Varicella-zoster virus、Cytomegalovirus) に対しても抗ウイルス活性を示した (IC_{50} 値 : $80\mu\text{mol}/\text{L}$ 、 $150\mu\text{mol}/\text{L}$ 、 $7.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $27.9\mu\text{g}/\text{mL}$)。これらのことから、アデホビルは HBV と同様にウイルス複製過程に DNA ポリメラーゼ/逆転写酵素を必要とするウイルスに対して抗ウイルス活性を有することが示唆された。

4) 安全性薬理試験

ADV の安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化器系及び泌尿器系に及ぼす影響について検討された。

泌尿器系に及ぼす影響について、ラットに ADV の $100\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与したところ、尿量、 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 排泄量の低値がみられ、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 群では尿量及び K^+ 排泄量の低値がみられた。また消化器系に及ぼす影響について、ADV をラットに単回経口投与したところ、 $30\text{mg}/\text{kg}$

及び 100mg/kg の用量で胃重量の高値が認められ、胃内容物排泄の遅延が示唆された。申請者は、臨床用量（体重 50kg として 0.2mg/kg/日）の 50 倍に相当する 10mg/kg で影響が認められなかったことから、ADV の臨床使用において危惧すべき副作用が生じる可能性は低いと考察している。

<機構における審査の概略>

1) 変異ウイルスについて

① YMDD 変異ウイルスに対する作用

機構は、申請者が本薬の核酸塩基はアデニンであり、非環状構造の側鎖を持つヌクレオチド誘導体であるのに対し、ラミブジンの核酸塩基はシトシンであり、環状構造の側鎖を持つヌクレオチドであるという構造の違いから、本薬が HBV 野生株のみならず、ラミブジンに抵抗性を示す YMDD 変異ウイルスの DNA ポリメラーゼに対する基質としての親和性を失わず、抗ウイルス活性を示すと説明していることについて、その根拠を説明するよう求めた。

申請者は、ラミブジンとアデホビルの立体構造の違いや HBV DNA ポリメラーゼ阻害活性等から、ラミブジン三リン酸は YMDD 変異 HBV DNA ポリメラーゼとの結合において、変異アミノ酸分子との立体障害により結合親和性が低下するため、YMDD 変異 HBV に対して十分な抗 HBV 活性を発揮することができないが、アデホビル二リン酸は YMDD 変異 HBV DNA ポリメラーゼに対して立体障害を起こすことなく結合し、YMDD 変異 HBV に対して十分な抗 HBV 活性を発揮すると説明した。

機構は、立体障害による結合親和性の低下等については仮説の域を出ない内容であると思われるが、実使用時の影響については臨床の項において判断したいと考える。

② 変異ウイルス出現の可能性について

機構は、本薬に抵抗性を示す変異ウイルスの出現頻度が低いとした点について説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

海外の臨床試験において本薬を約 2 年間投与した際に、初めてアデホビルに抵抗性を示す変異ウイルス (N236T) が報告された。HBV DNA ポリメラーゼの分子モデル解析により、この N236T 変異ウイルスの HBV DNA ポリメラーゼは、236 番目のアスパラギン (N) がスレオニン (T) に変わることで、スレオニン側鎖と dATP の γ -リン酸基とがより相互作用しやすくなっており、アデホビル二リン酸に比べ dATP と選択的に結合することが可能になったと推察される。しかしながら、人為的に N236T 変異を HBV DNA ポリメラーゼに組み込んだウイルスでは *in vitro* 試験での複製能力が野生ウイルスに比べて 60%以上低下していた。実際に、アデホビルに抵抗性を示す変異ウイルスの出現頻度は海外の臨床試験において 48 週で 0% (0/629 例)、96 週で 1.7% (4/238 例) と低値であった。以上から、アデホビルに対して抵抗性を示す変異ウイルス出現頻度は低いものと推察する。

機構は、これまでに得られている 2 年間投与の結果においては変異ウイルスの出現頻度が低く、また、アデホビルに抵抗性を示す変異ウイルスの複製能力が野生株に比べて低いと思われることは理解するものの、臨床においてアデホビルに抵抗性を示す変異ウイルスの増殖が認められた場合には現状では治療が困難になるおそれがあることから、本薬の使用／使用後における変異ウイルスの出現については、市販後にモニターを行う必要があると考える。

2) 細胞毒性について

機構は、DNA ポリメラーゼにより DNA に取り込まれるとされていることから、正常細胞に影響を及ぼす可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。① ヒト腎臓の近位尿細管細胞を用いた細胞毒性試験において、アデホビルの細胞増殖抑制作用の CC_{50} 値は $135\mu\text{g/mL}$ ($495\mu\text{mol/L}$) であった、② ヒト T リンパ球系細胞株 CEMss 細胞及び MT2 細胞において、アデホビルの細胞増殖抑制作用の CC_{50} 値はそれぞれ $21.9\mu\text{g/mL}$ ($80\mu\text{mol/L}$) 及び $61.5\mu\text{g/mL}$ ($225\mu\text{mol/L}$) であった、③ HBV 遺伝子をトランスフェクトしたヒト肝臓細胞株 HepG2 細胞及び HB611 細胞において、アデホビルの細胞増殖抑制作用の CC_{50} 値は $27.3\mu\text{g/mL}$ ($100\mu\text{mol/L}$) 以上であった。これらの CC_{50} 値は、日本人の健康成人男性に 10mg を 5 日間反復投与した際の C_{max} ($0.0245\mu\text{g/mL}$) と比較して、① 5510 倍、② 893 及び 2510 倍、③ 1114 倍の濃度であった。

これらの成績より、ADV は高濃度で正常細胞に対して細胞毒性を示し、ADV が臨床で使用された際に正常細胞に影響を及ぼす可能性はあるが、ADV が細胞毒性を発現する濃度は、日本人の健康成人男性に 10mg を 5 日間反復投与した際の C_{max} の 893 倍以上であることから、臨床において細胞毒性が原因と考えられる重篤な有害事象を示す可能性は低いと考える。

さらに機構は、DNA へのアデホビルの取り込みについて、申請者は V_{max}/K_m 比は天然基質である dATP の 1.1~6.0%であったとして取り込み活性を論じているが、既承認薬と比べてどの程度であるか説明するよう求めた。

申請者は、ヒト DNA ポリメラーゼによるアデホビルの DNA への取り込みについては、既承認の抗 HIV 薬であるサニルブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ラミブジン及びジドブジンなどと比較し、以下のように説明した。

アデホビル二リン酸は、DNA ポリメラーゼによって DNA に dATP の 1.1~6.0%取り込まれ、その活性は DNA ポリメラーゼ α 、 γ においては既承認薬であるラミブジンと比較して強かったが、その他の抗ウイルス剤と比較して同程度であったこと、DNA ポリメラーゼによる薬物の DNA への取り込み活性と薬物の細胞毒性とが必ずしも相関しないこと等から、細胞毒性が原因と考えられる重篤な有害事象を示す可能性は低いと考える。

機構は、本薬による細胞毒性については、抗ウイルス作用を示す濃度と比べて差があると思われること、DNA への取り込み活性については他剤と比較して同程度であったこと、DNA への取り込み活性と薬物の細胞毒性が相関するとは断言できないと説明していることから、回答については概ね妥当であると考えているが、ラミブジンと比較して取り込み活性が強かったことから、注意は必要であると考えている。

3) 臨床試験で認められた影響について

機構は、臨床試験において 30mg 投与により腎機能障害が発現する症例が認められていたことから、安全性薬理試験において認められた高用量投与時の尿量及び電解質排泄量の低下並びに胃内容物排泄の遅延に関して、臨床使用において危惧すべき副作用が生じる可能性は低いと考察することの妥当性について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬の B 型慢性肝疾患患者を対象とした海外臨床試験では、本薬 30mg (以下、1 日用量で記載) 群において胃腸管障害として下痢 NOS 及び食欲不振が、腎機能障害として血中クレアチニ

ンの上昇（ベースライン値から 0.5mg/dL 上昇）及びビリンの減少（2.0mg/dL 未満）が観察されている。

ラットによる安全性薬理試験では、30mg/kg 以上の単回投与において、胃内容物排泄遅延を示唆する胃重量の高値並びに尿量及び電解質排泄量の低下が認められた。消化器系及び泌尿器系に対する影響がみられた 30mg/kg は、臨床試験において影響がみられた 30mg（体重 50kg として 0.6mg/kg）の 50 倍に相当し、影響が認められなかった臨床用量の 10mg/日（0.2mg/kg）の 150 倍に相当する。また、安全性薬理試験の 30mg/kg における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ヒトに 10mg/日を投与した時のそれぞれ約 26.7 及び 18.4 倍に相当する。更に、安全性薬理試験でこれらの変化が認められなかった 10mg/kg の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、臨床用量のそれぞれ 8.9 及び 6.1 倍と推定された。したがって、安全性薬理試験で用いた 100mg/kg までの用量は、曝露量からも本薬 10mg の臨床使用における安全性を評価する上で十分高い用量であり、妥当であったと考える。また、臨床試験では本薬単独 30mg 投与により胃腸管及び腎機能障害に関連した有害事象が認められたが、10mg 投与では当該有害事象の発現頻度はプラセボ投与時と同程度であったことから、安全性薬理試験の結果より「臨床使用において危惧すべき副作用が生じる可能性は低い」と考察しても差し支えないと考える。

機構は、本薬 10 mg/kg 投与 0～3 時間後の Cl^- 排泄量 (0.16±0.03 mmol/kg) が、対照群 (0.36 ±0.05 mmol/kg) と比較して有意差は認められないものの低値を示したこと及び 10 倍程度の安全域で影響が少ないと考察することの妥当性については疑問が残るが、投与 3～6 時間後には対照群と同程度であったこと、申請者より問題があるとは考えていないと回答され、実使用時の影響については臨床の項において判断したいと考える。

(2) 薬物動態試験成績の概要

薬物動態の検討は、経口投与時には ADV の非標識体及び ^{14}C -標識体、静脈内投与時にはアデホビルの非標識体及び ^{14}C -標識体が用いられた。マウス、ラット、サル及びヒトにおける血漿中アデホビル濃度は、蛍光高速液体クロマトグラフ（HPLC）法及び液体クロマトグラフ／タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した。

1) 吸収

摂食下、雄性マウスに ADV の 10、30 及び 100 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した時、投与 1 日目における血漿中アデホビル濃度は投与後 0.5～1.0 時間に T_{max} に達し、6.19～6.79 時間の半減期 ($t_{1/2}$) で消失した。10、30 及び 100 mg/kg 投与 1 日目における血漿中アデホビル濃度の C_{max} はそれぞれ 0.31、0.86 及び 3.28 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.38、5.03 及び 15.9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、用量増加に伴いほぼ比例した増加を示した。投与 90 日目における血漿中アデホビル濃度は投与後 0.5～1.0 時間に T_{max} に達し、4.35～6.85 時間の $t_{1/2}$ で消失した。10、30 及び 100 mg/kg 投与 90 日目における血漿中アデホビル濃度の C_{max} はそれぞれ 0.30、1.39 及び 6.32 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} はそれぞれ 2.64、6.80 及び 21.1 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、用量比以上の増加を示した。雌性マウスに ADV を 100 mg/kg/日 13 週間反復経口投与した時、投与 1 日目における血漿中アデホビル濃度の T_{max} は 0.5 時間、 C_{max} は 4.80 $\mu\text{g/mL}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は 13.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、投与 90 日目における T_{max} は 0.5 時間、 C_{max} は 6.90 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24} は 22.4 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。以上のことから申請者は、ADV は経口投与後、速やかに吸収され、アデホビルとして体内を循環

するものと考察している。

摂食下、雌雄ラットに ADV を 4、12 及び 37 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した時、投与 1 日目における血漿中アデホビル濃度の C_{max} 及び AUC は用量増加に伴い比例した増加を示した。投与 14 日目の血漿中アデホビル濃度は、雌性ラットでは C_{max} 及び AUC は用量増加に比例した増加を示したが、雄性ラットでは用量以上の増加を示した。

摂食下、雌雄ラットに ADV を 10 mg/kg/日 26 週間反復経口投与した時、血漿中アデホビル濃度の C_{max} 及び AUC は 1 週目の値に比較して、雄の C_{max} は 58%、AUC は 11%増加、雌の C_{max} は 56%、AUC は 54%増加した。

絶食下、雄性ラットにアデホビルを 10 mg/kg 単回静脈内投与した時、血漿中アデホビル濃度は 2 相性を示し、消失相では 3.14 時間の $t_{1/2}$ で消失した。絶食下、雄性ラットに ADV を 18 mg/kg 単回経口投与した時、血漿中アデホビル濃度は 1 時間で C_{max} に達し、 $AUC_{0-\infty}$ が $2.95 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であったことからアデホビル静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ 比より算出したバイオアベイラビリティ (BA) は 42.6%と算出された。

絶食下、雌雄サルにアデホビルの 10 mg/kg を単回静脈内及び ADV の 0.2、1 及び 5 mg/kg を単回経口投与した時、1 及び 5 mg/kg 投与群の BA は 20.1~30.6%であった。

機構は、ADV の反復経口投与により血漿中アデホビル濃度の C_{max} 及び AUC が増加する傾向がみられるが、蓄積性はないと判断した根拠について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

マウスに ADV の 10、30 及び 100mg/kg/日を 90 日間反復経口投与した時、投与 1 日目の投与 24 時間後の血漿中アデホビル濃度は、投与 90 日目の投与前値と同程度であったこと、また、いずれの投与群においても $t_{1/2}$ は、投与 1 日目で 3.49~6.79 時間、投与 90 日目で 3.97~6.85 時間と同程度であったことから、血漿中アデホビルの消失速度は投与量により変化しないことが示唆された。一方、ラットに ADV の 4、12 及び 37mg/kg/日を 14 日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した結果、投与量で除した C_{max} 及び AUC に投与期間による増加は認められず、また、ADV の 10mg/kg/日を 1、12 及び 26 週間反復経口投与した時の最終投与前値は、いずれも定量限界 ($0.06\mu\text{g/mL}$) 未満であり、 $t_{1/2}$ に投与期間による増加はみられなかった。以上のことから、反復投与による蓄積性はないと判断した。

機構は、反復投与により血漿中アデホビル濃度の C_{max} 及び AUC が増加する傾向がみられるものの、 $t_{1/2}$ に反復投与による影響はみられないことから、本回答を妥当と判断した。

2) 分布

雌雄ラットに ^{14}C -ADV の 18 mg/kg を単回経口投与した時、放射能濃度は広く組織に分布した。投与 6 時間後における放射能の大部分は消化管にみられ、雌雄いずれにおいても、十二指腸 ($55 \sim 65 \mu\text{g eq./g}$) で最も高く、次いで腎臓、肝臓であり、脳では低かった ($0.1 \mu\text{g eq./g}$ 以下)。雌雄ラットに ^{14}C -アデホビルの 10 mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 6 時間後において放射能濃度の高い腎臓、盲腸では雌雄差はみられなかったが、小腸中濃度は雄性に比較して雌性で高く、肝臓中濃度は雄性で高かった。腎臓における放射能濃度が高くなったことについて、申請者は、アデホビルはラットの有機アニオントランスポーター (以下、rOAT1) の基質であること (Mol. Pharmacol., 1999; 56: 570-80)、また、rOAT1 は尿細管上皮細胞における血液中から細胞内への

取り込みに関与していることから、アデホビルは rOAT1 により尿細管上皮細胞に取り込まれることによって、腎臓中濃度が高くなったと考察している。

妊娠ラットにおける母体組織及び乳汁中・胎児、胎盤移行性についての検討は行っていない。申請者はアデホビルの胎盤通過は明らかではないが、ラミブジン（ラミブジン／ゼフィックス錠 100 製造・輸入承認申請書添付資料概要）、サニルブジン（ゼリットカプセル 15、ゼリットカプセル 20、添付文書 2002 年 12 月改訂；第 11 版）など他の核酸誘導体でいずれも胎盤通過が認められていることから、アデホビルも胎盤を通過して、胎児に移行すると推察している。

妊娠 6 日目のラットに ADV の 6.25 及び 25 mg/kg/日を 10 日間経口投与、またはアデホビルの 2.5 及び 10 mg/kg/日を 10 日間静脈内投与したときの血漿中アデホビル濃度は非妊娠ラットに比し大きな差がなかったことから、ADV の薬物動態は妊娠により変化しないことが示唆された。

雌雄ラットに ^{14}C -ADV を単回経口投与したとき、投与 6 時間後の放射能の血液／血漿比は、雄で 0.51、雌で 0.46 であった。

アデホビルの動物における血漿蛋白結合率について申請者は以下のように説明している。

動物におけるアデホビルの血漿中蛋白結合率は検討していないがヒト血漿蛋白結合率は 4%以下と低かったこと、ラミブジンは動物血漿中でほとんどが非結合型として存在することからアデホビルの動物での血漿蛋白結合率も低いものと考えられた。

3) 代謝

ADV は小腸のエステラーゼにより、リン酸エステル結合が開裂し、モノ脱エステル体を経て、アデホビルに代謝されることが推定されている。

雌雄ラットに ^{14}C -ADV の 18 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 6 時間後の血漿、血液、組織及び尿中のいずれの試料においてもアデホビルのみが検出された。

雌雄サルに ADV の 8 及び 75 mg/kg/日を 30 日間反復経口投与後の血漿中 ADV、モノ脱エステル体及びアデホビルを測定したとき、8 mg/kg/日投与群では投与 0.5～2 時間後においてアデホビルが検出されたが、ADV 及びモノ脱エステル体は全ての時点において検出されなかった。75 mg/kg/日投与群では雌雄サルいずれも投与 0.5～6 時間後においてアデホビルのみが検出され、ADV 及びモノ脱エステル体は全ての時点において検出されなかった。

雄性サルに ^{14}C -ADV の 18 mg/kg を単回経口投与あるいは雌雄サルに ^{14}C -アデホビルの 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後における血漿、血液、組織及び尿中のいずれの試料においてもアデホビルのみが検出された。

ヒト及びラット組織試料を用いた ADV 及びモノ脱エステル体の安定性に関する *in vitro* 代謝実験において、ADV (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) をラット小腸（空腸及び回腸）管腔洗液に添加したとき ADV の $t_{1/2}$ は 50 分であった。ヒト・ラット小腸ホモジネート、ヒト肝ホモジネート及びヒト・ラット血漿中に ADV (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加したとき $t_{1/2}$ は 10 分以下で速やかに代謝された。モノ脱エステル体 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) をラット小腸管腔洗液及びヒト・ラット血漿中に添加したときの $t_{1/2}$ は 40 分以上であったが、ヒト・ラット小腸ホモジネート及びヒト肝ホモジネートに添加したときの $t_{1/2}$ は 12.5～28 分であったことから、小腸及び肝ホモジネート中では比較的速やかに代謝を受けると推察された。

門脈内にカニューレを施した雄性ラットに ^{14}C -ADV の 18 mg/kg を単回経口投与後 2 時間までの門脈血及び循環血中における代謝物の検討を行ったとき、アデホビルのみが検出された

が、ADV 及びモノ脱エステル体は検出されなかった。

これらのことから、ADV は小腸管腔では殆ど代謝を受けずに吸収され、小腸のエステラーゼにより脱エステル化された後、アデホビルとして体内を循環すると推察された。

ADV 反復投与による肝代謝酵素系への影響、薬物相互作用についての検討は実施されていない。

機構は、本薬の胎児移行性、乳汁移行性、CYP 酵素誘導及び反復投与後の分布（特に腎への蓄積性）に関し、公表論文等による追加情報の有無について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬の胎児移行性、乳汁移行性、CYP 酵素誘導及び反復投与後の組織内分布について医学文献データベースの PubMed により、「adefovir」又は「PMEA」をキーワードとして公表論文等の検索を行ったが、2004 年 6 月 23 日現在でこれらの項目に該当する追加情報はなかった。また、上記以外に Embase、Medline、Derwent Drug File、Scisearch 及び Biosis に登録された情報のうち自社製品に関する公表論文を収録したデータベースで同様の検索を行ったが、該当する追加情報はなかった。

機構は本回答を妥当なものとして判断した。

4) 排泄

雌雄ラットに ^{14}C -アデホビルを 10mg/kg 単回静脈内投与したとき、投与 6 時間後までの放射能の尿中排泄率は雄性及び雌性において約 87 及び 70% であり、糞中排泄率はいずれも 0.1% 以下であった。

サルにおける尿糞中排泄及び胆汁中排泄について、申請者は Gilead Sciences 社のデータを用いて次のように説明している。雌雄サルに ^{14}C -アデホビルの 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中排泄率は雄性及び雌性において約 79 及び 73%、糞中排泄率は雌雄いずれにおいても 0.1% 以下であった。雌雄サルに ^{14}C -ADV の 18 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄率は雄性及び雌性で約 88 及び 19%、糞中排泄率は雄性及び雌性で約 6.3 及び 36% であった。単回経口投与及び単回静脈内投与においても投与 24 時間後の放射能の胆汁中排泄率は 0.01% 以下であったと結論付けている。

これらのことから、アデホビルは主として腎臓を介して尿中に排泄されると考えられた。

ADV の乳汁中移行性についての検討は実施されていないが、申請者はラミブジン、サンルブジン、ビダラビンなど核酸誘導体が乳汁中に移行することから、アデホビルも乳汁中に移行するものと推察している。

機構は、サルにおける ADV の経口投与時にみられた排泄パターンの雌雄差について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

雌雄サルに ADV の 5mg/kg を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティ (F) はいずれも約 21% であったことから、ADV の吸収に雌雄差はみられなかった。また、雌雄サルに ^{14}C -ADV の 18mg/kg を経口投与又は ^{14}C -アデホビルの 10mg/kg を静脈内投与した時、経口投与時の雄（動物番号 71-199）の尿量は 623mL であったが、他の動物では 91~148mL であった。この雄サルの尿量は他の動物よりも約 4~7 倍多いことから、尿中排泄率（87.83%）は異常値と判断した。一方、経口投与時の雌の尿中排泄率（18.87%）は先の試験（申請資料 2.6.4.3.4.1.1 参照）の F と

同程度であり、尿の回収量にも異常はみられなかったことから、雌サルでの放射能の尿中排泄率は妥当な値であると推察した。

機構は、本試験に用いた動物は各々1頭であるため本結果は再現性が確認されていないことから、本試験結果に対する判断はできないものとする。

5) P-糖蛋白質及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

① ADV の薬物動態に対する P-糖蛋白質 (P-gp) の影響の検討 (報告書番号 4.2.2.7.1)

申請者は雌の野生型 (以下、FBV) 及び P-gp ノックアウト (以下、*mdr1a*^{-/-}) マウスに ADV の 92 mg/kg を単回経口投与した時、FBV 及び *mdr1a*^{-/-}マウスの AUC₀₋₈ はそれぞれ約 16.5 及び 17.6 µg・hr/mL であったことから、P-gp の欠損は血清中アデホビル濃度に影響を与えなかったと結論付けている。

② ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (試験報告書 5.3.2.1.1、5.3.2.2.1、5.3.2.2.2、5.3.2.3.1)

Caco-2 細胞 (ヒト大腸癌由来の培養腸上皮細胞) の単層膜を用いた検討より、ADV はモノ脱エステル体及びアデホビルより各々6及び10倍高い膜透過性を示した。Hep G2 細胞 (ヒト肝細胞由来の株化細胞) を用いた検討より、アデホビルは細胞内に取り込まれ、アデホビルーリン酸を経て速やかに活性本体であるアデホビルニリン酸となった。アデホビル、アデホビルーリン酸及びアデホビルニリン酸の細胞内半減期は各々20、19及び40時間であり、アデホビルニリン酸の細胞からの消失はアデホビル及びアデホビルーリン酸よりも遅かった。ヒト肝 CYP 発現系を用いた CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 活性に対する ADV 及びアデホビルの影響について検討したとき、アデホビルは 300 µmol/L までの濃度でいずれの CYP 活性も阻害しなかったが、ADV は CYP3A4 のみ阻害した。ミダゾラム及びテストステロンを基質としたとき、CYP3A4 に対する ADV の IC₅₀ 値は各々19及び83 µmol/L であり、K_i 値は各々8.8及び45 µmol/L であった。アデホビルの *in vitro* における血漿及び血清蛋白結合率は濃度に関係なく一定であり、いずれも4%以下であった。

機構は、ヒト肝ミクロソームにおける ADV の阻害様式について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、テストステロン及びミダゾラムを基質とした時の ADV による CYP3A4 阻害反応の Dixon プロット及び Lineweaver-Burk プロットにおいてそれぞれ基質 (テストステロン及びミダゾラム) 並びに阻害剤 (ADV) の濃度を増減させた時の回帰線は、いずれも第2象限で交差した。したがって、ADV による CYP3A4 の阻害様式は競合阻害と非競合阻害の混合型の阻害であることが推察された。

機構は、ADV には CYP3A4 活性阻害作用があることから、小腸における CYP3A4 活性阻害、小腸部位における薬物相互作用について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

ヒト CYP 発現系を用いて ADV 及びアデホビルの *in vitro* 阻害作用を検討した時、CYP3A4 活性に対する阻害は ADV では認められたが、アデホビルでは認められなかった。また、P-gp ノックアウトマウスを用いた検討より、本薬は P-gp の基質ではないことが示唆されている。本薬はアデホビルのプロドラッグであり、動物及びヒトに本薬を経口投与した時、アデホビルの T_{max} は 0.4~1.5 時間であったこと、ラット及びヒト小腸ホモジネートに ADV を添加した時、速やかに

脱エステル化された（半減期 1 分未満）こと、ラットに ADV 経口投与後の門脈血中にはアデホビルのみが検出されたことから、ADV は小腸のエステラーゼにより速やかにアデホビルに変換されることが示唆されている。したがって、CYP3A4 あるいは P-gp の基質薬剤と併用することによる小腸部位での薬物相互作用の可能性は低いと考えている。

機構は、ADV には CYP3A4 阻害作用があるものの、生体内では小腸エステラーゼにより CYP に対する阻害作用を示さないアデホビルへ速やかに変換されることから、申請者の回答を妥当なものとして判断した。

(3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験は、ラットとカニクイザル（経口）で実施され、概略の致死量は、ラット、カニクイザルともに 225mg/kg 以上と判断されている。

反復投与毒性試験は、ラットで 4 週及び 13、26 週間、カニクイザルで 4 週、13 週、52 週間投与（いずれも経口）で実施されている。ラット 4 週間投与試験では、体重、摂餌量の低値、尿 pH の低値や尿糖がみられ、肉眼所見として腎臓の退色及び嚢胞、病理所見として尿細管上皮細胞の核大型化や尿細管の変性（尿細管性腎症）等がみられた。ラット 13、26 週間投与試験では、4 週間投与試験でみられた以外に腎臓の絶対重量の高値がみられたが、いずれの所見も軽微～軽度であった。試験期間中に 6 例の死亡があり、2 例は採血ミスであったが、残りは原因を特定できなかった。カニクイザル 4 週間投与試験では、液状便、食欲低下、嘔吐、体重の低値が認められ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼの高値、尿細管性腎症、胃粘膜上皮の過形成、変性、炎症等が認められた。カニクイザル 13 週間投与試験では、4 週間試験でみられた以外にカルニチンの低値、腎臓の絶対・相対重量の高値等が認められている。カニクイザル 52 週間投与試験では、4 及び 13 週間投与試験でみられた以外の所見は認められなかった。以上の結果より、ラット 4 週間投与試験の無毒性量は雄 4mg/kg/日、雌 12mg/kg/日、13、26 週間投与試験は雌雄 2mg/kg/日、カニクイザルの 4 週間試験では雌雄 8mg/kg/日未満、13 週間及び 52 週間投与試験では雌雄 1mg/kg/日と判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウスを用いた小核試験が実施されている。細菌を用いた復帰突然変異試験で、復帰突然変異誘発作用は認められなかったが、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、染色体異常誘発作用を有すると判断されている。さらにマウスリンフォーマ TK 試験では、染色体異常による遺伝子突然変異誘発作用を有すると判断されているが、マウスを用いた小核試験では、染色体異常誘発作用は認められていない。

がん原性試験として、マウス 104 週間、ラット雄 100 週間雌 101 週間（いずれも経口）投与が実施されている。マウスの試験で非腫瘍性病変としては尿細管上皮の核大型化、尿細管好塩基性変化、尿細管拡張などが認められたが、腫瘍の発現頻度に統計学的な有意差は認められなかった。ラットの試験では、非腫瘍性病変として尿細管上皮の核大型化が認められている。ラット腫瘍性病変として副腎の褐色細胞腫、甲状腺の C 細胞腺腫が最高用量で統計学的に有意に増加したが用量相関性や悪性腫瘍の増加は認められず、その発生頻度は背景値（バックグラウンドデータ）の範囲内であった。その他増加した腫瘍は認められなかった。

生殖発生毒性試験は、ラット受胎能及び初期胚発生試験（経口）、胚・胎児発生試験（経口、活

性代謝物であるアデホビルの静脈内投与)、ウサギ胚・胎児発生試験(経口)、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能試験(経口)が実施されている。ラット受胎能及び初期胚発生試験では体重、体重増加量及び摂餌量の低値、腎尿細管の変性などが認められたが、生殖能及び胎児に異常は認められていない。投与開始49日目に1例の死亡があったが、死因については特定できなかった。ラット胚・胎児発生試験(経口)で母動物の体重が低値を示し、胎児では体重、頭臀長の低値が認められたが、それ以外の異常は認められていない。ラット胚・胎児発生試験(アデホビルの静脈内投与)では、母動物の体重及び摂餌量が低値を示し、胚・胎児で体重の低値、骨化遅延や早期吸収胚数の高値傾向が認められ、全身浮腫、眼球突出などの奇形等が20mg/kg/日で認められた。ウサギ胚・胎児発生試験では、母動物の一般状態や剖検では異常は認められず、胚・胎児への影響も認められなかった。誤投与により対照群の2例(投与5、12日目)と投与群(20mg/kg/日、投与11日目)の1例が死亡している。ラット出生前・後発生及び母体機能試験では、母動物の体重及び摂餌量で低値が認められ、F1出生児では最高用量で、出生児数、生後4及び21日の最高用量で体重並びに4日生存率で低値が認められたが、F2出生児では異常は認められなかった。ラット受胎能及び初期胚発生試験での無毒性量は雄1.2mg/kg/日、雌6mg/kg/日、生殖能及び胚・胎児では30mg/kg/日、ラット胚・胎児発生試験(経口)試験は、母動物及び胚・胎児発生ともに10mg/kg/日、ラット胚・胎児発生試験(静脈内投与)は催奇形性について10mg/kg/日、ウサギ胚・胎児発生試験は、母動物及び胚・胎児発生ともに20mg/kg/日、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能試験は、母動物及びF1出生児は10mg/kg/日、F2胎児は40mg/kg/日と判断された。

局所刺激性試験は実施されていない。

その他の毒性試験として不純物の毒性を検討するため、ラット2週間経口投与による強制劣化品試験、残留溶媒・有機不純物添加試験、有機不純物添加試験が実施された。強制劣化品試験の無毒性量は12mg/kg/日、残留溶媒・有機不純物添加試験は4mg/kg/日、有機不純物添加試験は4mg/kg/日と判断され、規格値から推定される最大量が投与されても不純物に起因する毒性が発現する可能性は低いと判断された。

<機構における審査の概略>

機構は、本申請用法が本薬とラミブジンの併用投与であるにもかかわらず、併用投与による毒性試験が実施されていないことから、その妥当性と安全性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

ADV及びラミブジンの反復経口投与毒性試験の結果をもとに、各薬物の標的臓器について比較検討を行った。その結果、ADVの標的臓器は腎臓及び消化管が主であり、その他肝酵素及び骨格筋に特異的なクレアチンキナーゼの上昇がみられたことから、肝臓及び骨格筋に対する影響が認められた。一方、ラミブジンでは高用量において貧血などの造血抑制を示唆する所見が認められ、反復投与毒性試験ではADVとラミブジンでの毒性標的臓器が異なっていた。さらに、無毒性量での各標的臓器に対する暴露量は、ADVではラットでヒトの1.4倍、サルで0.9~4.7倍であった。ラミブジンではラットでヒトの66倍、イヌで37倍弱であった。ラミブジンは日本人を対象とした臨床試験において造血器に対する影響は認められていない。本薬とラミブジンの薬物動態学的相互作用の検討では、健康成人にADVの10mg/日とラミブジンの100mg/日を1日1回併用投与しても、定常状態ではそれぞれの薬物動態パラメータに変動はなく、いずれの薬物においても暴

露量の増大は認められなかったことから、ヒトにおいて臨床用量の併用投与により、ラミブジンの毒性が発現あるいは ADV の毒性が増強する可能性は低いと考えられる。以上、各々の薬物における反復投与毒性試験の成績及び両製剤の相互作用に関する検討結果並びに本薬とラミブジンを併用投与した時の臨床成績を考慮すると、併用療法において、重篤な副作用が発現する可能性は低いものと考え、動物を用いた新たな併用毒性試験を実施しなかった。

機構は、動物を用いた毒性試験を間違えて解釈しているものとして、本回答について承諾しかねると考える。しかしながら、ラミブジンは現在までに多くのヒトでの臨床成績があり、臨床での毒性プロファイルがおおむね明らかになっていること、本申請の臨床適応がラミブジンに抵抗性を有する変異ウイルス出現時に限られること、併用投与による効果が相乗ではなく相加作用であること、他の代替療法が現時点で存在しないことを考慮すれば、申請者の説明を受け入れることも可能と考える。

機構は腎に対する影響について詳細な説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

反復投与毒性試験において、ラットでは 10mg/kg/日以上、サルでは 5mg/kg/日以上で、尿細管上皮細胞の大型化及びその核の大型化（尿細管性腎症）がみられ、さらに高用量（ラットで 37mg/kg/日、サルで 25mg/kg/日以上）では尿細管上皮細胞の変性あるいは壊死など尿細管障害を呈する所見が認められ、その発現頻度及び程度は投与量に相関して増強していた。しかし、これらの変化は休薬により回復する傾向を示した。海外の HIV 感染患者を対象とした臨床試験でも長期投与で腎機能の異常が認められたが、休薬あるいは減量することにより回復性を確認している。以上のように、非臨床試験では尿細管上皮細胞に組織学的変化がみられ、臨床試験でも尿細管機能への影響が認められたことから、本剤による腎臓への影響は尿細管障害を主体としたものであり、回復性を示すものと考えられる。ADV はアデニンの構造類似体であり体内でアデホビルに代謝された後、さらに細胞内でリン酸化を受けて活性化されることが示され、尿細管障害の発生機序は OAT1 を介して尿細管上皮細胞に取り込まれた後にリン酸化を受けたアデホビルが細胞内で ATP に依存した反応を競合的に阻害する事により発生すると考えられる。しかし、臨床用量（10mg/日）では、投与期間が延長しても本薬が腎臓に蓄積し、この作用が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果から、本薬の毒性標的臓器が腎臓であることが確認されていることから、臨床使用においては腎機能低下患者や長期投与患者では十分な注意が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

本申請にあたり、国内臨床試験として、第 I 相単回及び反復投与試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験、長期投与試験 1 試験、海外臨床試験として、臨床薬理試験 5 試験、第 II 相試験 2 試験、第 II / III 相試験 1 試験、第 III 相試験 2 試験が評価資料として提出された。

(1) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態は、国内において健康成人及び B 型慢性肝疾患患者を対象に、外国において健康成人、B 型慢性肝疾患患者、B 型慢性肝炎以外の要因で進展した肝硬変により肝機能が低下し

た成人及び腎機能が低下した成人を対象に検討された。

1) 健康成人男性における検討 (試験報告書 5.3.3.1.1、5.3.3.1.2/ref)

日本人健康成人男性に、本薬 10 mg を空腹時単回及び 1 日 1 回、5 日間反復経口投与したとき、血漿中アデホビル濃度は、投与後 0.75 及び 1 時間 (中央値) で C_{max} (約 22.9 及び 24.5 ng/mL) に達し、投与後 24 時間には定量限界近くまで減少した。消失半減期は 6.89 及び 7.73 時間 (算術平均値) であり、単回投与後 48 時間及び反復投与後 24 時間までに投与量の約 60% が尿中に排泄された。累積係数 (反復投与の AUC_{0-24} /単回投与の $AUC_{0-\infty}$) は 1.05 であり、反復投与による薬物動態が変化しないことが示唆された。

外国人 (中国人) 健康成人男性に、本薬 5、10 及び 30 mg を 3 期クロスオーバー法により空腹時単回経口投与したとき、血漿中アデホビル濃度は、いずれの用量においても投与後 0.75 時間 (中央値) で C_{max} (10.4、18.7 及び 63.2 ng/mL) に達し、各用量投与におけるアデホビルの消失半減期は 8.82~9.51 時間 (算術平均値) であった。

2) 患者における検討 (試験報告書 5.3.3.2.2、5.3.5.2.1)

日本人 YMDD 変異ウイルスを有する肝機能が悪化した B 型慢性肝疾患患者 (B 型慢性肝炎及び B 型肝硬変患者) にラミブジン 100 mg 投与中に本薬 10 mg を空腹時初回投与したとき、血漿中アデホビル濃度は単回投与後 1 時間 (中央値) で C_{max} (約 20 ng/mL) に達し、投与後 24 時間には定量限界近く (約 3 ng/mL) まで減少した。消失半減期は 8.23 ± 2.05 時間であり、B 型慢性肝炎患者と B 型肝硬変患者における薬物動態は同様であった。

外国人 B 型慢性肝疾患患者に本薬 10 mg を空腹時に単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、 T_{max} は 1.75 及び 1.00 時間 (中央値) で C_{max} (約 18 ng/mL) に達し、消失半減期は 7.22 及び 7.14 時間であり、反復投与による影響は認められなかった。

3) 特別な集団における検討 (試験報告書 5.3.3.3.1、5.3.3.3.2、5.3.1.1.3/ref)

B 型慢性肝炎以外の要因で進展した肝硬変により肝機能が低下した成人男女 (Child-Pugh 分類 B 及び C) に本薬 10 mg を空腹時単回経口投与したとき、肝機能低下者の T_{max} は 2.25 及び 1.50 時間であり、肝機能正常者での値 (1.25 時間) に比較して延長傾向を示し、 C_{max} は肝機能正常者の 86.4 及び 78.5% に低下した。肝機能低下者における $t_{1/2}$ は肝機能正常者の $t_{1/2}$ に比較して 1.59 及び 1.75 倍延長したが、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値 (肝機能正常者: 197.8、中程度肝機能低下者: 249.8、重度肝機能低下者: 213.2 ng · hr/mL) は肝機能正常者と類似していた。

腎機能の低下した成人男女に本薬 10 mg を空腹時単回経口投与したとき、軽度の腎機能低下者 (CL_{cr} : 50~80 mL/min) では腎機能正常者に比較し、アデホビルの CL/F 及び腎クリアランスがいずれも約 30% 減少し、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} が約 30% 増加した。中等度腎機能低下者 (CL_{cr} : 30~49 mL/min) 及び重度腎機能低下者 (CL_{cr} : <30 mL/min) では腎機能正常者に比し、アデホビルのクリアランスが約 60~80% 減少し、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} が約 1.6~5.7 倍増加した。

これを踏まえて腎機能低下者では血中濃度が増大するため、本薬投与開始時の CL_{cr} に応じて投与間隔の調整が必要と考えられた。

患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）

	クレアチンクリアランス (mL/min)			
	≥50	20~49	10~19	血液透析患者 ^{注1)}
推奨用量	10mg を 1日に1回	10mg を 2日に1回	10mg を 3日に1回	透析後に 10mg を 週に1回

注1) 週3~5回の透析を施行したデータに基づくものである。

HIV 感染患者にアデホビル 1 あるいは 3 mg/kg を 30 分間で静脈内持続投与したとき、 CL_{tot} は 197~257 mL/hr/kg、 V_{ss} は 352~471 mL/kg であり、投与量の 75~98% が 12~24 時間までに尿中に排泄された。本結果よりアデホビルの主要な排泄機序はアデホビルのまま腎より排泄されると推定された。

4) 背景因子（体重、性別、年齢、人種）別の検討（試験報告書 5.3.3.3.3 及び 5.3.3.3.4/ref)

日本人、中国人、韓国人及び欧米人（白人）に本薬 10mg を単回投与後のアデホビルの薬物動態（AUC 及び C_{max} ）と背景因子との関係について検討したとき、アデホビルの薬物動態は、体重、性別、年齢による影響を受けなかったが、以下の通り、人種間比較では日本人における AUC 及び C_{max} は欧米人及び中国人よりやや高値を示した。

健康成人に対する本薬 10mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

人種	試験番号	例数	$C_{max}^{a)}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}^{a)}$ (ng·hr/mL)
日本人	ADF10001	12	22.7 (18.2-29.5)	237 (180-295)
欧米人	GS-00-473	7	17.5 (13.3-21.8)	197 (145-264)
	GS-00-474	8	18.3 (13.5-26.4)	198 (157-292)
	GS-00-476	17 ^{b)}	20.4 (13.4-27.8)	192 (128-248)
中国人	GS-00-488	12	18.7 (9.5-28.5)	238 ^{c)} (125-360)
	GS-00-489	20	19.5 (11.6-39.0)	182 ^{d)} (115-363)
韓国人	ADF10002	14	21.4 (17.7-27.5)	218 (186-262)

a) : 幾何平均値及び範囲、b) : 2 例のラテンアメリカ人以外は白人、c) : $AUC_{0-\infty}$ は 7 例、d) : $AUC_{0-\infty}$ は 18 例

健康成人に対する本薬 10mg 反復投与時の薬物動態パラメータ

人種	試験番号	例数	$C_{max}^{a)}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}^{a)}$ (ng hr/mL)
日本人	ADF10001 ^{b)}	12 ⁱ⁾	24.3 (16.2-29.6)	247 (214-327)
欧米人	GS-00-475 ^{c)}	投与群 1 ^{d)}	21.6 (13.9-29.2)	204 (130-326)
		投与群 2 ^{e), h)}	20.2 (11.0-30.5)	200 (142-294)
		投与群 3 ^{f)}	23.2 (14.0-37.3)	213 (152-288)
		投与群 4 ^{g)}	21.9 (14.5-31.9)	209 (140-310)
中国人	GS-00-489 ^{b)}	20	19.6 (11.1-31.7)	181 ⁱ⁾ (124-266)

a): 幾何平均値及び範囲、b): 反復投与 5 日後、c): 反復投与 7 日後、d): 10 例の白人、4 例の黒人、3 例のラテンアメリカ人、e): 14 例の白人、2 例の黒人、2 例のラテンアメリカ人 f): 14 例の白人、2 例の黒人、2 例のラテンアメリカ人、2 例のアジア人、g): 15 例の白人、2 例の黒人、1 例のラテンアメリカ人、h): 食後投与の成績、i): AUC_{0-24} は 19 例

5) 薬物相互作用の検討 (試験報告書 5.3.3.4.1)

外国人健康成人男女を対象に、本薬 10 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与、ラミブジン 100 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与あるいは本薬とラミブジンを併用投与し、アデホビルの薬物動態パラメータを比較したとき、本薬とラミブジンの併用による影響は認められなかった。本薬 10 mg の 1 日 1 回反復投与とイブプロフェン 800 mg の 1 日 3 回 2 日間反復投与、アセトアミノフェン 1000 mg の 1 日 4 回 2 日間反復投与、あるいは TMP/SMX (トリメトプリム 160 mg/スルファメトキサゾール 800 mg) の 1 日 2 回 3 日間反復投与における最終日の薬物動態パラメータを比較したとき、アセトアミノフェン及び TMP/SMX の併用による影響はみられなかったが、イブプロフェン併用によりアデホビルの C_{max} 及び AUC_{0-24} は本薬単独投与時における C_{max} 及び AUC_{0-24} と比較して 33 及び 23%増加した。

6) 食事の影響 (試験報告書 5.3.1.1.1)

外国人健康成人男女を対象に、本薬 10 mg を空腹時及び食後 (標準的な高脂肪食) に単回経口投与したとき、血漿中アデホビルの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の空腹時に対する食後の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 98.8 (87.3~111.7%) 及び 95.7% (86.2~106.2%) であり、いずれも生物学的同等性の基準である 80~125%の範囲であった。 T_{max} は食後投与により約 2 時間 (空腹時で 0.76 時間、食後で 3 時間) 遅延したが、これは食事に伴う胃内排泄の遅れに起因するものと推察された。 C_{max} の幾何最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) は、87.4% (79.7~95.8%) であり食後投与によりわずかに低下したが、予め取り決めた同等性の基準である 70~143%の範囲であったと説明している。

〈機構における審査の概略〉

機構は主として以下の点について審査を行った。

1) 薬物相互作用について

機構は、高用量のイブプロフェン併用時において、ADV の C_{max} 及び AUC が増加した原因に

について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

イブプロフェンとアデホビルは、いずれも hOAT-1 (有機アニオントランスポーター)、イブプロフェンについてはさらに hOAT-3 を介して尿細管分泌を受けることが知られているが (臨床薬理 2004; 35: 67-73)、併用投与によるアデホビルの腎クリアランス及び消失半減期には影響がなかった (申請資料 2.7.2.2.4) ことから、トランスポーターにおける競合が原因ではないものと考えられる。しかし、本薬の薬物動態は、胃酸 (pH の変動) の影響を受けにくいと考えられており (申請資料 2.7.1.3.2)、本薬とイブプロフェンを併用投与した時に、吸収過程において相互作用が生じることは考えにくく、また、可能性のある作用機序に関する報告はなく、 C_{max} 及び AUC 増加の機序は不明である。

機構は、本検討で用いられたイブプロフェンの用量 (800mg×3 回/日) は日本における臨床用量 (1 日最大 600mg) よりも 4 倍以上高かったこと、また、添付文書 (案) にも併用注意として両薬剤による相互作用の旨が記載されていることを考慮し、回答を了承した。

2) 腎機能障害患者における用量調整法と本薬の安全性について

機構は、 CL_{cr} 値に応じた用法・用量の調整法を間歇法とした理由及び投与量調整について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬の有効性に最も影響を及ぼす薬物動態パラメータは明確ではないが、一時的な曝露量 (C_{max}) よりも、持続的な血中濃度の維持 (トラフ値あるいは AUC) が影響する可能性が高いと考えられる。このため、次の投与までの十分な有効性を保つには、トラフ濃度及び AUC を腎機能正常者と同程度に維持することが必要であると考えられた。1-コンパートメントモデル解析により CL_{cr} の程度別に薬物動態パラメータを予測した時、 CL_{cr} が 20~49 及び 10~19mL/min の腎機能低下者にそれぞれ 48 及び 72 時間ごとに本薬 10mg の 1 回投与を行うことでトラフ濃度及び AUC を腎機能正常者に近づけることが出来ると考えられた。

また、投与量調整については、現在、液剤を用いた臨床試験 (GS-02-526 試験) が進行中であるが、まだ成績は得られていない。

さらに機構は、腎機能に応じた間歇減量法を実際に行った患者の数並びに投与中の腎機能等の推移及び安全性情報についての説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

海外で臨床試験を実施した Gilead Sciences 社によれば、間歇減量法を組み入れた試験 (GS-98-435 試験) の成績は現在解析中であり、現状では回答出来ないが、当該患者のデータがまとめ次第、速やかに追加提出する。

次に機構は、高齢者の薬物動態について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外の臨床試験成績に基づき高齢者における本薬の薬物動態学的性質について以下のように回答した。

一般的に高齢者では、若年者に比べ、腎及び肝機能の低下、アルブミンの減少などが予測されるが、本薬の血漿蛋白結合率は 4%以下と低いためアルブミンの減少は薬物動態に影響しないと考えられる。一方、これまでに実施された試験のうち、65 歳以上の高齢者 11 例における薬物動態パラメータを評価した時、該当する母集団の代表値と同様な CL_{cr} 値を示す高齢者は代表値と同様な薬物動態を示し、 CL_{cr} がやや低めの高齢者は、やや高め曝露量を示す傾向があると示唆された。

以上のことより、高齢者においても、腎機能 (CL_{cr} 値) に応じて用法・用量の調整を行うこと

が必要であると考える。

機構は、本薬のクリアランスは腎機能に依存していることから、腎機能低下患者及び高齢者への投与は慎重に行うべきであり、現段階では本回答内容は妥当と判断するが、将来的には進行中の試験結果を適切に反映し、治療に必要な血中濃度を維持しながら過剰な曝露を抑制する必要があると考える。

3) 食事の影響について

機構は、食事の影響を検討した試験において同等性の基準を 70～143%とした根拠について申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

食事の影響を評価するためには、必ずしも生物学的同等性の基準で評価する必要はないと考えられるが、食事による薬物動態への影響をより厳密に評価するため、評価の基準として、以下の基準を設定した。AUC については、生物学的同等性の基準と同じ、幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90%信頼区間を 80～125%（±20%）、 C_{max} については、生物学的同等性の基準より広い基準である 70～143%（±30%）と設定した。欧米の生物学的同等性試験のガイダンス（Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, 26 July 2001, 及び Guidance for industry: average, population, and individual approaches to establishing bioequivalence, August 1999）において、 C_{max} の 90%信頼区間については、作用が緩和な薬剤であるなど、その薬剤の安全性及び有効性の特性から妥当であると考えられる場合、判定基準となる許容域を広げて設定することも可能としている。このため海外の試験では、過去のガイダンス案などで検討されていた基準を参考に、 C_{max} については 70～143%の基準で食事の影響あるいは生物学的同等性を評価している薬剤の報告が散見される（J Clin Pharmacol. 2002; 42: 419-27, Arzneimittelforschung. 2003; 53: 289-93, Ther Drug Monit. 1999; 21: 200-7）。また、本薬は、臨床至適用量の 6 倍に相当する 60mg を 12 週投与した試験において良好な忍容性が確認されており、 C_{max} がわずかに増加したとしても、安全性に懸念はないと考えられたこと、また、一時的な曝露量（ C_{max} ）がわずかに低下しても長期的な曝露量（AUC）が維持されていれば、臨床効果に影響を及ぼさないと推察されたことから、本薬についても C_{max} の基準を 70～143%（±30%）に広げることは妥当と判断した。

機構は、幾何平均値の比の 90%信頼区間を 70～143%と広げて評価を行う妥当性については問題があるもの、食事の影響について評価を行なう時には、必ずしも同等性を立証する必要はないと考えており、また、本薬の有効性に関連するトラフ値及び AUC では食事の影響はないものと思われること、 C_{max} では食事により低下するものの臨床上問題となるほどの低下ではないと思われることから、本薬に対する食事の影響については大きな問題はないものと判断する。

(2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された臨床試験結果の概略>

機構は、提出された資料について、下記の試験を中心に審査を行った。

		試験番号	
試験の種類		国内臨床試験	海外臨床試験
Ph. I / 臨床薬理	健康人の PK	ADF10001 (本薬 10mg、プラセボ : n=18)	
	特殊集団の PK	ADF30002 (YMDD 変異株 : ADV+LAM、n=11)	472 : B 型慢性肝疾患患者 (ADV 10mg ; n=14) 473 : 腎機能低下患者(ADV 10mg ; n=41) 474 : 肝機能低下患者(ADV 10mg ; n=24)
	その他の PK	—	475 : 薬物相互作用(ADV 10mg ; n=81) 476 : 食事の影響 (ADV 10mg ; n=18)
Ph. II		—	412 : (HBe 抗原陽性及び陰性患者 12w) (HBe 抗原陽性 : ADV 5、30、60mg、PLA ; n=53) (HBe 抗原陰性 : ADV 30mg、PLA ; n=10) NUC20904 : (YMDD 変異株 52w) A 群 (代償性) : ADV+LAM、LAM+PLA ; n=95 B 群 (非代償性) : ADV+LAM ; n=40
II/III		—	437 (HBe 抗原陽性 48~96w) : ADV 10、30mg、PLA : n=515
Ph. III		ADF30002 (YMDD 変異株 : ADV+LAM、n=36 16w)	438 (HBe 抗原陰性 48~96w) : ADV 10mg、PLA ; n=185
	長期投与試験	ADF30003 試験 (ADF30002 の 継 続 n=41)	461 (YMDD 変異株 48w) : ADV+PLA、ADV+LAM、LAM+PLA ; n=59

注 : ADV (本薬)、LAM (ラミブジン)、PLA (プラセボ)

1) 国内臨床試験

① 国内第 I 相試験 (試験番号 : ADF10001) (評価資料、公表文献なし)

健康成人男性 18 例 (本薬群 12 例、プラセボ群 6 例) を対象に、本薬 10mg 又はプラセボの単回投与を行い、2 日間の休薬後に 1 日 1 回 5 日間の反復投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験が 200 年 11 月から 200 年 1 月まで実施された (薬物動態は (1) 臨床薬理試験成績の項を参照)。

なお、プラセボ単回投与後、カルニチン減少のため反復投与への移行を中止した 1 例を除き、17 例が試験を完了した。

安全性について、有害事象は、本薬 10mg 群 12 例中 2 例に 2 件 (血中 CPK 増加、鼻咽頭炎)、プラセボ群 6 例中 2 例に 2 件 (下痢 (NOS)、カルニチン減少) が認められたが、いずれも軽度であり、無処置にて回復した。これらのうち、治験薬との因果関係が否定できなかった事象は、プラセボ群で認められたカルニチン減少のみであった。また、本試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

② 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 ADF30002）（評価資料、公表文献なし）

ラミブジン投与中に YMDD 変異ウイルスが増殖し肝機能の異常が認められた B 型慢性肝疾患（肝硬変患者を含む）（目標症例数 35 例）を対象に、本薬とラミブジン併用の多施設共同オープン（非盲検非対照）試験が 200 年 2 月から 200 年 8 月まで実施された（薬物動態は（1）臨床薬理試験成績の項を参照）。

用法・用量は、本薬 10mg とラミブジン 100mg の 16 週間 1 日 1 回経口投与とされ、その後 24 週間の追跡調査（継続して長期試験に移行した場合には未実施）が設定された。また、HBV のウイルス量は Roche Amplicor PCR 法、YMDD 変異は PCR-ラインプローブ法にて測定された。

本試験には 71 例が組み入れられたが、そのうちスクリーニング検査で適合性基準を満たした 36 例（慢性肝炎 28 例、肝硬変 8 例）が、安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（FAS）解析対象集団とされた。なお、Per Protocol Set（PPS）解析対象集団は FAS から 4 例（選択・除外基準違反、観察・検査項目不備）が除かれ、32 例とされた。

有効性について、主要評価項目である DAVG₁₆（血清 HBV-DNA 量の投与 16 週間の加重平均値とベースライン値の差）は、 $-3.02 \pm 0.651 \log_{10} \text{copies/mL}$ （平均値±SD）、95%信頼区間は $[-3.231, -2.805]$ であり、その中央値は -2.95 （Q1（25%点）； -3.52 、Q3（75%点）； -2.52 ）であった。また、血清 HBV-DNA 量の投与 16 週時におけるベースライン時からの変化量は、中央値で -3.75 （Q1； -4.55 、Q3； -3.30 ）であり、投与 16 週時における血清 HBV-DNA 陰性化率（400copies/mL 未満）は 8.3%（3/36 例）であった。なお、HBV が YMDD 変異型から野生型に変化した症例は、投与 16 週時には認められなかった。

また、B 型慢性肝炎患者と B 型肝硬変患者の投与 16 週時の血清 HBV-DNA 量のベースライン値からの変化量の中央値は、それぞれ -3.80 及び $-3.50 \log_{10} \text{copies/mL}$ であった。

副次的評価項目である投与 16 週時における ALT 正常化率（投与 16 週時に ALT が基準範囲（上限 45 IU/L）以内に回復した症例の割合）は 72.2%（26/36 例）であり、正常化までの時間は、中央値で 12 週間であった。なお、投与 16 週時における ALT の変化量は、中央値で -68.5 IU/L であった。

また、投与 16 週時における HBe 抗原陰性化率は 12.9%（4/31 例）、HBe 抗原 seroconversion（SC）率は 6.9%（2/29 例）であった。HBs 抗原陰性化及び SC は認められなかった。

安全性について、有害事象は 36 例中 28 例（77.8%）に 103 件認められ、高頻度に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 12 例、頭痛、 β -D-N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）増加、下痢 NOS 及び倦怠感（各 5 例）であり、いずれも軽度又は中等度であった。なお、B 型肝硬変患者において発現した主な有害事象は、倦怠感、悪心、便秘、NAG 増加及び AFP 増加（各 2 例）であり、B 型慢性肝炎患者と類似していた。また、死亡、重篤な有害事象及び有害事象の発現により治験薬の投与を中止した症例は認められなかった。

臨床検査値についてベースライン時と投与 16 週時を比較したところ、ALT 及び AST の改善を除き、いずれの項目においても著明な変動は認められなかった。血清クレアチニンについては 1 例（症例 No.01*）において、投与 6、10 週時に基準範囲上限（1.09mg/dL）を超えたが、投与継続中に基準範囲内に回復した。また、血清リンは 2 例（症例 No.02*、03*）において一時的に基準範囲下限（2.5mg/dL）を下回ったが、いずれの症例も投与継続中に基準範囲内に回復した。さらに、血中 β_2 ミクログロブリンについては著明な変動は認められなかったが、尿中 β_2 ミクログ

ロブリン（4例）及び尿中 NAG（5例）において、有害事象と判定された変動が認められた。いずれの変動も投与継続中に改善していることから、本薬に起因したものではないと考えられた。

③ 国内長期投与試験（試験番号 ADF30003）（評価資料、公表文献なし）

本試験は、国内第Ⅲ相試験（ADF30002）の継続試験として、200 年 6 月より実施されており、申請時には治療期通算 24 週目までの中間報告が提出された。なお、本試験では、以下の 2 つのグループ（Cohort）が設定された。

- Cohort1：ADF30002 試験の 16 週間の治療期間を満了した患者が対象。
- Cohort2：ADF30002 試験中又は Cohort1 の試験期間中に原疾患の悪化や有害事象の発現が認められたが、本併用療法を継続した方が良いと判断された患者及び並行して実施しているラミブジンの肝硬変を対象とした試験において YMDD 変異株による肝炎再燃が認められた患者が対象。なお、腎機能低下が認められた場合は用量を調節して投与する。

本試験の用法・用量は、本薬 10 mg とラミブジン 100 mg を 48 週間（最長、承認まで）1 日 1 回経口投与とされた。

ADF30002 試験を完了した全 36 例が本試験に移行し、Cohort1 に組み入れられた。治療期 24 週目までに中止例は認められなかったが、16 週目に 1 例（症例番号 02*）が、血清 HBV-DNA 量の減少は認められたものの（ベースライン時 7.3→16w 時 2.7 log₁₀ copies/mL）ALT が改善しなかったため（ベースライン時 138→16w 時 143 U/L）、担当医師の判断により Cohort2 に移行され、併用禁止薬である強力ネオミノファーゲン C が投与された。

本試験における FAS 及び安全性解析対象集団は、Cohort1 に登録された全 36 例のうち、Cohort2 に移行した 1 例を除く 35 例とされた。

有効性について、主要評価項目である DAVG₂₄（血清 HBV-DNA 量の投与 24 週間の加重平均値とベースライン値の差）は $-3.37 \pm 0.751 \log_{10} \text{ copies/mL}$ （平均値±SD）、95%信頼区間は $[-3.619, -3.122]$ であり、抗ウイルス効果の持続が確認された。また、通算 24 週目の血清 HBV-DNA 陰性化率は 31.4%（11/35 例）であったが、本試験開始 4～8 週以降血清 HBV-DNA 量の減少が認められなくなり、24 週目において 5.0 log₁₀ copies/mL を上回った症例が 5 例認められた。

安全性については、有害事象の発現率は 82.9%（29/35 例）であり、通算投与 24 週まで投与を継続したが、新しく発現した有害事象は先行試験 ADF30002 試験で認められた事象と大きく異なるものではなく、発現率が上昇したと考えられる有害事象はなかった。また、認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、死亡又は重篤な事象は認められなかった。本薬との関連が否定できなかった有害事象は、悪心、ALP 増加及び NAG 増加が各 1 例（各 2.9%）であったが、これらは先行試験（ADF30002）期間中に発現しており、長期試験移行後に新たに認められたものはなかった。

また、通算投与 24 週間における B 型慢性肝硬変と慢性肝炎別の有害事象発現例は、それぞれ 6/7 例及び 26/28 例、副作用発現例はそれぞれ 1/7 例及び 2/28 例であった。

2) 海外臨床試験

[本薬単独投与試験]

第 I 相/臨床薬理試験

① B 型慢性肝疾患患者における薬物動態試験（試験番号 GS-00-472）（評価資料、公表文献なし）

スクレオシド系抗ウイルス剤の投与経験がない代償性の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝疾患患者 14 例を対象に 200 年 12 月から 200 年 9 月の期間、本薬 10mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復投与する非盲検試験が実施された。なお、反復投与後に非盲検で本薬 10mg が計 48 週にわたり継続投与された（薬物動態は（1）臨床薬理試験成績の項を参照）。

安全性について、投与量の変更を要する有害事象は認められなかった。本治験期間中、死亡 1 例及び重篤な有害事象が 1 例 11 件（すべて同一症例）認められた。死亡症例（嚥下性肺臓炎による呼吸停止）及び重篤な有害事象は、担当医師により因果関係はないと判定された。その他 1 例の肝腫大を除き、バイタルサインあるいは身体検査、血液学的検査に臨床的に関連のある変動は認められなかった。

② 腎機能低下者における薬物動態試験（試験番号 GS-00-473）（評価資料、公表文献なし）

腎機能低下及び健康成人 41 例（血液透析を要する末期の腎機能低下 8 例を含む）を対象に、本薬 10mg を単回投与する非盲検試験が実施された（薬物動態は（1）臨床薬理試験成績の項を参照）。腎機能低下の程度はクレアチニンクリアランスにより分類され、血液透析を実施しない症例 33 例に対し、正常は >80 (mL/min) : 7 例、軽度は $50\sim 80$: 8 例、中等度は $30\sim 49$: 7 例、重度は <30 : 10 例であった。血液透析を要する 8 例については、2 回投与（1 回目：血液透析前に投与、2 回目：血液透析後投与。休薬期間は 1 週間）とされた。

安全性について、本治験で本薬 10mg を投与した被験者 41 例のうち 9 例（21.9%）において、投与後に 15 件の有害事象が認められた。高頻度に認められたのは、頭痛 3 例、無力症、背部痛及び嘔吐 NOS 各 2 例であった。それらの有害事象はほとんど軽度もしくは中等度であったが、頭痛（2 例）、嘔吐 NOS（2 例）は重度とされ、治験責任医師により因果関係ありと判断された。死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。血清生化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン及び身体検査において、顕著な変化は認められなかった。

③ 肝機能低下者における薬物動態試験（試験番号 GS-00-474）（評価資料、公表文献なし）

肝機能正常者及び B 型慢性肝炎以外の要因による肝硬変により肝機能が低下した 24 例を対象に、本薬 10mg を単回投与する非盲検試験が実施された（薬物動態は（1）臨床薬理試験成績の項を参照）。肝機能低下の程度は Child-Pugh スコアにより分類され、正常 8 例、中等度（Child-Pugh スコア B）6 例、重度（Child-Pugh スコア C）8 例とされた。

安全性について、肝機能正常者において、軽度の口内乾燥、中等度の頭痛（各 1 例）が認められ、因果関係ありと判断された。それ以外に有害事象の報告はなかった。ベースラインから投与 2 日目までの間に、血清生化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサインなどに顕著な変化は認められなかった。

④ その他の試験（試験番号 GS-00-475、476）（評価資料、公表文献なし）

併用薬（イブプロフェン、アセトアミノフェン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール）の薬物相互作用を評価する目的で、健康成人 81 例を対象に本薬 10mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復投与する試験（GS-00-475）、並びに食事の影響を検討する目的で健康成人 18 例を対象に市販予定製剤 10mg を空腹時及び食後に単回投与する試験（GS-00-476）が、いずれも無作為化非盲検クロスオーバー試験として実施された（薬物動態は（1）臨床薬理試験成績の項を参照）。

安全性については、治験期間中に認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度のものであり、重篤な有害事象は認められず、因果関係の否定できない有害事象のために試験を中止した被験者もなかった。また、投与後の臨床検査値、バイタルサイン、身体検査などに臨床上問題となるような変化は認められなかった。なお、476 試験で最も多く認められた有害事象は頭痛であった。

第Ⅱ相試験

① 本薬単独投与における臨床試験（試験番号 GS-96-412）（評価資料、公表文献 Hepatology 1998:28:317A, Abstract, AASLD 1998.）

HBe 抗原陽性（野生株）及び陰性（pre-C 変異株）の代償性 B 型慢性肝疾患患者（目標症例数 90 例）を対象に、199 年 3 月より 199 年 9 月まで、プラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量として、HBe 抗原陽性例には、プラセボ、本薬 5、30 又は 60mg、HBe 抗原陰性例には、本薬 30mg 又はプラセボが、それぞれ 1 日 1 回 12 週間経口投与された。なお、本薬の用量について、試験開始時には 30→60→120mg の漸増が予定されていたが、開始用量 30mg 群の中間解析により、有意な抗ウイルス効果が確認されたため、5mg 群が新たに追加され、120mg 群は中止された。

HBe 抗原陽性例には 53 例が組み入れられ（プラセボ群 14 例、5mg 群 9 例、30mg 群 15 例及び 60mg 群 15 例；抗 HBV 活性のある薬剤の投与終了期間を因子とした層別割付）、全例が ITT 解析対象集団とされた。そのうち ALT 増加、AST 増加又は血中 CPK 増加のため 6 例が本試験を中止し、ITT 解析対象集団 53 例中 47 例（プラセボ群 12 例、5mg 群 8 例、30mg 群 13 例、60mg 群 14 例）が 12 週間の投与を完了した。

HBe 抗原陰性例では 10 例が組み入れられ（プラセボ群 2 例、30mg 群 8 例）、全例が ITT 解析対象対象集団とされた。試験を中止した症例はなく、すべての症例が 12 週投与を完了した。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時における血清 HBV-DNA のベースライン値からの変化量（Roche Amplicor PCR 法）は、HBe 抗原陽性例では、中央値でプラセボ群、5mg 群、30mg 群及び 60mg 群についてそれぞれ -0.02 、 -1.82 、 -3.78 、及び $-3.34 \log_{10}$ copies/mL と、用量に関連した血清 HBV-DNA 量の減少が確認された ($p < 0.001$: Kruskal-Wallis 検定)。また、HBe 抗原陰性例では、30mg 群で $-3.59 \log_{10}$ copies/mL であり、プラセボ群では $-0.28 \log_{10}$ copies/mL であった。

安全性について、HBe 抗原陽性例において高頻度に発現した有害事象は、ALT 増加（プラセボ群 8 例、5mg 群 7 例、30mg 群 9 例、60mg 群 9 例）及び AST 増加（プラセボ群 8 例、5mg 群 5 例、30mg 群 8 例、60mg 群 8 例）であった。重篤な有害事象は 3 例（プラセボ群 1 例：血中 CPK 増加及び精神発作、30mg 群 2 例：肝硬変 1 例、精神障害 1 例）で認められたが、いずれの事象も担当医師により因果関係なし又はおそらく関係なしと判定された。なお、死亡例は認められなかった。

HBe 抗原陰性例においては、30mg 群で高頻度に発現した有害事象は、AST 増加（プラセボ群 2 例、30mg 群 7 例）、ALT 増加（プラセボ群 2 例、30mg 群 4 例）及び血中 CPK 増加（プラセボ群 1 例、30mg 群 6 例）であった。30mg 群で発現した重度（グレード 3 以上）の事象は、ALT 増加 2 例、血中アミラーゼ増加 1 例、血中 CPK 増加 1 例及びリパーゼ増加 1 例であったが、残りはいずれも軽度又は中等度の事象であった。なお、死亡、重篤な有害事象又はその他重要な有害